

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Chimiothérapie, immunodépression et cancers secondaires : rapport d'un cas clinique

P. COLLINS (1), S. VIJGEN (2), B. DE PRIJCK (3), N. BLÉTARD (4), Y. BEGUIN (5), P. DELVENNE (6)

RÉSUMÉ : Nous rapportons ici le cas d'un adénocarcinome colique mucineux de découverte pre-mortem au stade multi-métastatique chez un patient présentant un antécédent de myélome multiple. Ce cas permet de discuter la valeur pronostique du typage histo-pathologique du cancer colorectal et le développement des cancers secondaires à la chimiothérapie et/ou à l'immunodépression.

MOTS-CLÉS : *Adénocarcinome - Cancer secondaire - Immunodépression - Lénalidomide - Myélome multiple*

CHEMOTHERAPY, IMMUNODEPRESSION AND SECONDARY NEOPLASMS:
A CASE REPORT

SUMMARY : We report the case of a multi-metastatic mucinous adenocarcinoma of the colon discovered pre-mortem in a patient with a history of multiple myeloma. This case gives the opportunity to discuss the prognostic value of histological typing of colorectal cancer and secondary neoplasms to chemotherapy and/or immunodepression.

KEYWORDS : *Adenocarcinoma - Secondary neoplasm - Immunodepression - Lenalidomide - Multiple myeloma*

RAPPORT DU CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 59 ans chez qui un plasmocytome solitaire développé au niveau de L5 a été diagnostiqué et traité en 2006 par radiothérapie. Celui-ci a évolué en un myélome multiple, traité par quatre cures de VAD (vincristine + doxorubicine + dexaméthasone) et deux autogreffes avec conditionnements myélo-ablatifs au melphalan hautes doses en 2007 et 2008. En octobre 2010, le patient a présenté une progression osseuse symptomatique en D11 nécessitant une ostéosynthèse et une radiothérapie. Un traitement de maintenance combinant lénalidomide et dexaméthasone est initié. Quatre cures sont administrées jusqu'en mai 2011.

A ce moment, le patient est admis au service d'hématologie pour nausées et vomissements incoercibles depuis deux semaines. Il présente également des crises de coliques intestinales cédant après des borborygmes et des selles défectives. A l'anamnèse systématique, on note une dyspnée à la marche rapide. Il n'y a pas de fièvre.

Le traitement à l'admission est composé de nadroparine 15.200 UI anti-Xa 1x/j, aciclovir 800 mg ½ comprimé 3x/j, aténolol 100 mg 1x/j, acide acétylsalicylique 100 mg 1x/j, simvastatine 20 mg 1x/j et oméprazole 40 mg 1x/j.

L'examen clinique révèle un météorisme avec bruits métalliques à l'auscultation abdominale

et des râles sibilants inspiratoires et expiratoires diffus à l'auscultation pulmonaire.

Le bilan effectué comporte une biologie sanguine montrant une insuffisance rénale modérée et une élévation des LDH sans syndrome inflammatoire, une échographie abdominale dont l'image est compatible avec une entérocolite et une radiographie thoracique indiquant un syndrome interstitiel diffus.

La symptomatologie digestive s'est rapidement amendée sous traitement symptomatique et une dyspnée de repos s'est progressivement installée. Une échographie cardiaque met en évidence une FEVG conservée avec une HTAP sévère. Une embolie pulmonaire est suspectée et un traitement par énoxaparine 80 mg 2x/j est instauré.

Quelques jours plus tard, une élévation brutale de la CRP à 97 mg/l est objectivée. Un traitement par pipéracilline/tazobactam est instauré de manière empirique et un lavage bronchiolo-alvéolaire est demandé à la recherche d'un agent infectieux. Dans les suites directes du lavage, le patient développe une insuffisance respiratoire sévère avec hypoxémie et bronchospasme. Il passe en fibrillation auriculaire rapide à 160 bpm et est admis au service des soins intensifs.

L'examen cytopathologique du lavage est compatible avec un adénocarcinome bien différencié dont l'origine pulmonaire ne peut être affirmée. Un scanner thoraco-abdominal est réalisé qui met en évidence une progression de la bronchopathie bilatérale, une lésion suspecte au niveau de la base pulmonaire droite, des adénopathies de tous les relais ganglionnaires du médiastin et des hiles pulmonaires ainsi qu'une carcinomatose osseuse, péritonéale et mésentérique.

(1) Assistant, (4) Chef de Laboratoire Adjoint, (6) Chef de Service, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

(2) Assistante, Institut Universitaire de Pathologie, CHUV, Lausanne, Suisse.

(3) Chef de Clinique, (5) Chef de Service, Service d'Hématologie Clinique, CHU de Liège.

Le patient décède suite à l'altération sévère des échanges respiratoires, une insuffisance rénale aiguë et un choc septique.

Une autopsie est réalisée dans le but d'évaluer les composantes infectieuse et tumorale des lésions pulmonaires, ainsi que pour confirmer l'existence de la carcinomatose métastatique et de préciser l'origine tumorale.

L'examen met en évidence, au niveau du caecum, un adénocarcinome colique infiltrant peu différencié, de variante mucineuse (>80% de la surface tumorale totale), avec présence de nombreuses cellules en bague à chaton, mesurant 3,5 cm de grand axe, atteignant la séreuse et la graisse du méso (fig. 1). De multiples métastases ganglionnaires lymphatiques au niveau des relais mésentériques, lombo-aortiques et médiastinaux ainsi que plusieurs métastases pulmonaires, pancréatiques, rénales et surrenaliennes sont identifiées. L'examen permet également d'observer les stigmates d'une bronchopneumonie aiguë multilobaire ainsi qu'une carcinomatose péritonéale avec un litre d'ascite néoplasique. D'un point de vue oncologique, il s'agit donc d'un stade IVB (T4a, N2b, M1b).

ANALYSE ET DISCUSSION DU CAS CLINIQUE

Ce cas clinique permet de discuter plusieurs points intéressants.

Premièrement, le patient a développé un adénocarcinome mucineux du côlon découvert au stade métastatique : ce type histologique est-il associé à un mauvais pronostic ?

Deuxièmement, le patient a un antécédent de myélome multiple. Y a-t-il un lien entre cette tumeur et le développement du second cancer ou s'agit-il d'une coïncidence? Est-il possible qu'il s'agisse d'un exemple d'une sensibilité plus grande à un second cancer (quel qu'il soit) suite à une première néoplasie (traitée ou non) ou, au contraire, que l'immunodépression et/ou la chimiothérapie aient joué un rôle favorisant?

CANCER DU CÔLON : TYPES HISTOLOGIQUES ET PRONOSTIC

La classification histologique des carcinomes colorectaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été révisée en 2010 (1) :

- Adénocarcinome :

° adénocarcinome mucineux (>50% du volume de la lésion est composé de mucus);

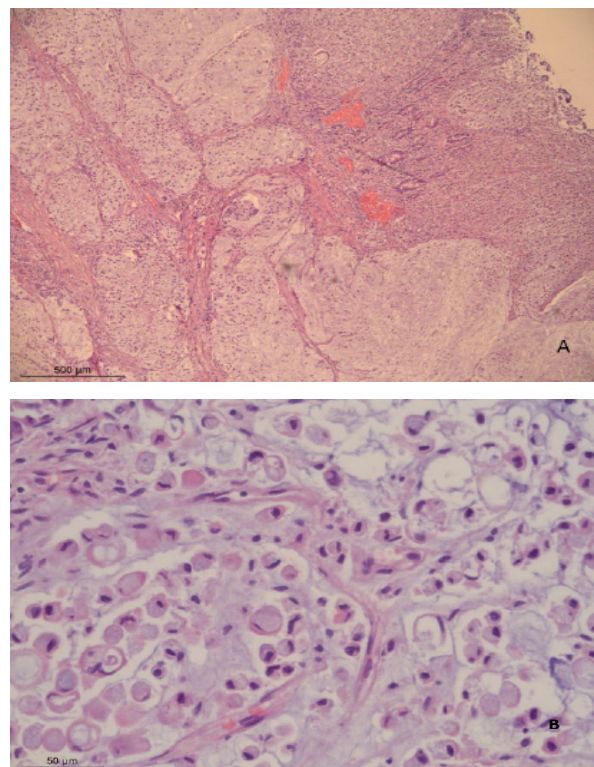


Figure 1A. Adénocarcinome entérique infiltrant peu différencié, de variante mucineuse (>80%).
(B) Nombreuses cellules en bague à chaton.

- ° carcinome à cellules en bague à chaton (>50% des cellules cancéreuses sont des cellules en bague à chaton);
- ° carcinome médullaire;
- ° adénocarcinome festonné;
- ° adénocarcinome cribriforme;
- ° carcinome micropapillaire;
- **Carcinome épidermoïde.**
- **Carcinome adénosquameux.**
- **Carcinome à cellules fusiformes.**
- **Carcinome indifférencié.**

Le facteur pronostique le plus important dans le cancer du côlon est le stade TNM (2).

Le type histologique n'est généralement pas considéré comme un facteur pronostique indépendant. En effet, pour un stade donné, la majorité des types histologiques n'influencent pas le pronostic. Il y a cependant des exceptions (2) :

- **Le carcinome médullaire** est de pronostic favorable.

- **Le carcinome à cellules en bague à chaton** est de pronostic défavorable (3).

Le cas de l'adénocarcinome mucineux est plus complexe. En effet, il existe une controverse concernant son pronostic (2). Ce type

histologique est souvent considéré comme un facteur de mauvais pronostic, mais il existe certains biais dans les études qui traitent ce sujet.

Premièrement, les définitions varient selon les auteurs et les résultats de certains ne deviennent significatifs que pour une quantité de mucus (>75-80%) supérieure à celle de la définition de l'OMS (>50%) (4-5).

Deuxièmement, un grand nombre de travaux ont étudié l'adénocarcinome mucineux en l'incluant dans un groupe commun avec le carcinome à cellules en bague à chaton. Le mauvais pronostic était donc probablement attribuable principalement au carcinome à cellules en bague à chaton.

A l'opposé, certains auteurs considèrent ce type histologique comme un facteur de bon pronostic car les cancers du côlon avec une instabilité des microsatellites, de meilleur pronostic, ont souvent cet aspect microscopique. Cependant la majorité des adénocarcinomes mucineux ne sont pas associés à une instabilité des microsatellites et cette hypothèse ne peut donc probablement pas être retenue (6).

CANCERS SECONDAIRES

Bien que l'apparition du second cancer chez ce patient puisse être le fruit du hasard, nous considérons comme probable, l'implication du myélome et de son traitement dans son développement sur la base des données détaillées ci-après.

Chimiothérapie

Le cancer secondaire à la chimiothérapie le plus fréquent est la leucémie myéloblastique aiguë (LMA) qui survient principalement après l'exposition à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase (anthracyclines, comme la doxorubicine) (7).

Parmi les agents que le patient a reçus, la vincristine est considérée par l'OMS comme «inclassable quant à sa cancérrogénicité pour l'homme» (groupe 3) (8) tandis que la doxorubicine est classée dans les agents «probablement cancérrogènes pour l'homme» (groupe 2A) (8).

Le melphalan, puissant alkylant, fait partie de ces mêmes agents chimiothérapeutiques à risque de provoquer des néoplasies secondaires. L'OMS le classe dans la catégorie des agents «cancérrogènes pour l'homme» (groupe 1) (8). La chimiothérapie à base de melphalan administrée à hautes doses lors des deux autogreffes est probablement l'élément ayant joué le plus

grand rôle. En effet, les alkylants sont reconnus comme des agents fortement cancérrogènes et le délai de trois à quatre ans, dans le cas présent, est suffisant pour l'apparition d'un cancer secondaire. Il faut cependant noter que le cancer du côlon ne fait pas partie des néoplasies dont l'incidence est particulièrement accrue par les agents alkylants.

Le lénalidomide a fait récemment parler de lui concernant les cancers secondaires (9). Dans trois études randomisées, dont une chez des patients âgés traités en première ligne par melphalan, prednisone et lénalidomide (10) et deux chez des patients recevant du lénalidomide en traitement d'entretien après autogreffe (11, 12), il a été constaté une augmentation du risque de cancers secondaires quatre fois supérieure dans le bras lénalidomide par rapport au bras contrôle. Ces cancers étaient des néoplasies hématologiques, mais aussi des tumeurs solides variées, principalement gastro-intestinales et mammaires. Il faut noter que ces cancers secondaires surviennent tardivement, la durée médiane du début du traitement par lénalidomide au diagnostic de cancer secondaire est de plus de deux ans. En mars 2011, suite aux résultats de ces études, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a commencé une évaluation de la balance risque-bénéfice du lénalidomide (13). En septembre 2011, l'EMA a conclu que la balance risque-bénéfice du lénalidomide restait positive dans l'indication approuvée (traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en cas de récurrence, en combinaison avec la dexaméthasone), mais informe les médecins du risque de cancers secondaires (13). Il a été aussi recommandé que le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice soient adaptés pour y inclure ce risque. Dans le cas de notre patient, l'implication du lénalidomide est peu probable puisqu'il n'a été administré que quatre mois avant la découverte du cancer du côlon.

Myélome multiple

Il est connu depuis longtemps que les patients atteints de myélome multiple sont prédisposés au développement de cancers secondaires, ce qu'on attribue habituellement au traitement par melphalan. Toutefois, selon une large étude rétrospective suédoise récente (14), il se pourrait que des facteurs non liés au traitement jouent aussi un rôle. Cette étude a montré que les patients atteints de myélome multiple ont un risque significativement accru de développer des cancers secondaires par rapport à la population générale, principalement

des cancers hématologiques (LMA, syndrome myélodysplasique), mais aussi des tumeurs solides (cancers de l'estomac, cancers cutanés non mélanocytaires).

Par ailleurs, Mailankody et al. (14) ont constaté que les patients ayant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), maladie précurseur du myélome multiple, présentent également un risque accru de développer ces cancers par rapport à la population générale. Selon les mêmes auteurs, la fréquence accrue de certains cancers parmi les patients porteurs d'une GMSI non préalablement traités suggère que des facteurs non liés au traitement peuvent contribuer au développement de cancers secondaires chez les patients atteints de dyscrasies plasmocytaires comme le myélome multiple.

Un des facteurs non liés au traitement qui pourrait contribuer au développement de cancers secondaires chez les patients atteints de myélome multiple est l'immunodépression intrinsèquement liée au processus myélomateux. En effet, le myélome multiple entraîne une immunodépression principalement humorale, mais aussi cellulaire, notamment en cas de leucopénie. Il convient ici de faire un bref rappel sur le rôle de l'immunité anti-tumorale.

Le système immunitaire peut contrecarrer le développement tumoral par trois mécanismes principaux. Premièrement, il protège l'hôte des infections virales (en particulier par l'EBV et l'HPV) et ainsi des tumeurs qu'elles favorisent. Deuxièmement, il élimine les organismes pathogènes, réduisant la réaction inflammatoire elle-même potentiellement cancérogène. Enfin, il détecte et élimine les cellules tumorales. Ce dernier phénomène est appelé «immunosurveillance» anti-tumorale (15).

Ce concept a récemment été repensé pour laisser place à la théorie de l'«immunoediting» (16) qui comporte trois phases. En premier vient la phase d'élimination, qui est la phase décrite par la théorie de l'«immunosurveillance», au cours de laquelle les cellules en cours de transformation sont reconnues et détruites par le système immunitaire. Ensuite, s'établit la phase d'équilibre durant laquelle l'expansion des cellules transformées est contrôlée. Le système immunitaire exerce une pression de sélection ne permettant qu'aux cellules tumorales les moins immunogènes de survivre, lesquelles développent même des capacités immunodépresseives. Finalement, le système immunitaire devient incapable de contrôler la croissance tumorale. C'est la phase d'échappement.

Un modèle d'étude intéressant des phénomènes d'«immunoediting» est la progression de la GMSI (état précancéreux) vers le myélome multiple. Chez des patients porteurs d'une GMSI, on a mis en évidence des lymphocytes T dirigés contre des cellules prémyélomateuses. De tels lymphocytes ne sont pas observés chez les patients au stade myélomateux (17). Ces résultats suggèrent l'existence d'une réaction immunitaire contre les cellules précancéreuses suivie d'un échappement aboutissant au développement du myélome multiple. Ces phénomènes ne sont pas exclusifs car d'autres événements génétiques jouent un rôle très important dans l'évolution de la GMSI vers le myélome multiple.

CONCLUSION

Cette observation clinique a permis de discuter le rôle de l'immunodépression et des agents de chimiothérapie dans la carcinogenèse. En effet, compte tenu des antécédents du patient, il est probable qu'il existe chez lui des facteurs ayant favorisé la survenue du second cancer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al.— WHO classification of tumours of the digestive system. Quatrième édition. IARC, Lyon, 2010, 132-146.
2. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, et al.— Colorectal carcinoma : pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*, 2012, **3**, 153-173.
3. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, et al.— A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2005, **48**, 1161-1168.
4. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR.— Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology*, 1987, **11**, 259-272.
5. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RC.— Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg*, 1985, **72**, 715-718.
6. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, et al.— Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*, 2012, **65**, 381-388.
7. Roelianto Soedirman J.— Secondary primary cancers after cancer and immunosuppressive chemotherapy and radiotherapy. in Rüther U, Nunnensiek C, Schmoll HJ Ed., *Secondary neoplasias following chemotherapy, radiotherapy, and immunosuppression*. Karger, Basel, 2000, 165-202.
8. International agency for research on cancer, WHO. — <http://www.iarc.fr> - Consultation du 1er septembre 2012.
9. The myeloma beacon.— <http://www.myelomabeacon.com> - Consultation du 1^{er} septembre 2012.
10. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al.— Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 1759-1769.

11. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al.— Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 1770-1781.
12. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.— Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 1782-1791.
13. European medicines agency - <http://www.ema.europa.eu> - Consultation du 1er septembre 2012.
14. Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al.— Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood*, 2011, **118**, 4086-4092.
15. Burnet FM.— The concept of immunological surveillance. *Progr Exptl Tumor Res*, 1970, **13**, 1-27.
16. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.— The immunobiology review of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004, **21**, 137-148.
17. Dhodapkar MV, Krasovsky J, Osman K, et al.— Vigorous premalignancy-specific effector T cell response in the bone marrow of patients with monoclonal gammopathy. *J Exp Med*, 2003, **198**, 1753-1757.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr P. Delvenne, Service d'Anatomie Pathologie, CHU
de Liège, Belgique.
Email : p.delvenne@ulg.ac.be